

Chapitre IX

Vaccination antituberculeuse

par L. NÈGRE

Chef du Service des recherches sur la tuberculose à l'Institut Pasteur

I. Historique des recherches sur la vaccination

Dès que le bacille de la tuberculose a été isolé et cultivé par R. KOCH, on a multiplié les essais pour réaliser chez les animaux sensibles à l'infection bacillaire une immunité durable.

Il est naturel qu'on ait d'abord essayé d'utiliser dans ce but les méthodes de vaccination qui ont réussi dans un certain nombre de maladies microbiennes.

Essais de vaccination par la tuberculine et les extraits bacillaires. — A la suite de la découverte de la tuberculine par KOCH, on avait fondé de grands espoirs sur le pouvoir préventif et curatif de cette substance dans la tuberculose. On a bien vite reconnu que malgré son innocuité pour les organismes vierges de toute infection tuberculeuse, elle est incapable de leur conférer la moindre immunité.

F. KLOPSTOCK a essayé d'immuniser le cobaye par des injections de tuberculine à doses progressivement croissantes pendant de longs mois. Les animaux ainsi préparés ont succombé à l'infection d'épreuve sans qu'au cours de la tuberculose et à l'autopsie on ait découvert de différence avec les animaux témoins.

CALMETTE a eu les mêmes résultats négatifs chez les bovidés.

Certains auteurs, comme BIRNBAUM et FREYMUTH ont eu l'idée d'administrer la tuberculine par les voies digestives. Des recherches de B. MOLLERS et AEINMAN, il résulte que la tuberculine est toujours plus ou moins modifiée et affaiblie par les sucs digestifs de sorte que même la répétition de hautes doses de cette substance n'entraîne aucun processus d'immunisation.

Les poisons bacillaires, comme la tuberculine, ne peuvent donc être utilisés que pour faire acquérir aux sujets déjà infectés une résistance plus grande à l'intoxication par ces poisons. Ils sont incapables d'immuniser.

Avec les extraits méthyliques de bacilles tuberculeux, préalablement traités par l'acétone, que BOQUER et NÈGRE emploient dans le traitement de la tuberculose, ces auteurs ont eu des résultats un peu différents. Ils ont constaté que ces extraits injectés préventivement à des cobayes ou à des lapins confèrent à ces animaux une certaine résistance à une infection d'épreuve effectuée quelques jours après ces injections.

Les cobayes et les lapins ainsi préparés survivent plusieurs semaines et quelquefois plusieurs mois aux témoins. Ils se maintiennent en bon état général jusqu'à la fin de leur maladie et

lorsque celle-ci finit par les emporter, leurs lésions sont toujours plus localisées que chez les animaux non traités préventivement.

Essais de vaccination par les bacilles tués ou modifiés par divers agents physiques ou chimiques. — I. STRAUSS croyait être parvenu à donner une certaine accoutumance à des lapins en leur injectant tous les dix jours de très petites doses de bacilles tuberculeux tués par l'ébullition.

DEMBINSKI a préparé plusieurs lapins par des injections intra-veineuses de doses croissantes de bacilles stérilisés, allant de 0,00001 gr. à 0,001 gr. Tous ont reçu ensuite 2 mgr. de bacilles tuberculeux virulents par voie intra-cérébrale. Ils ont résisté après avoir maigri; mais la plupart d'entre eux ont fait des abcès caseux dans le cerveau et sur les méninges. Leur résistance se montre donc très limitée.

On ne réussit pas davantage à donner au cobaye une résistance durable par des injections sous-cutanées ou intra-péritonéales de bacilles morts. Comme BORREL l'a démontré pour le lapin, ces injections déterminent toujours la formation d'abcès de plus en plus volumineux ou d'accidents péritonéaux mortels.

Chez les bovidés, CALMETTE et GUÉRIN ne sont pas parvenus non plus à créer un état de résistance durable par injection intra-veineuse de bacilles tués par la chaleur, même en prenant soin, pour altérer le moins possible le protoplasma, de ne chauffer les bacilles qu'à 65°.

Même en substituant aux bacilles tués par chauffage des bacilles de même origine tués par simple vieillissement de la culture, les résultats n'ont pas été meilleurs.

PÉTROFF dit avoir réussi à conférer une certaine immunité à des cobayes en leur injectant préalablement des bacilles morts. Il semble que chez les animaux ainsi traités, il n'y a eu qu'un simple retard de quelques jours dans l'apparition de l'infection.

P. UHLENHUTH est arrivé au même résultat négatif en injectant de grosses doses de bacilles tués à 100° par la vapeur fluente ou chauffés à sec pendant 30 minutes à 150°.

Cependant MARAGLIANO, depuis 1903, utilise pour la prévention de la tuberculose humaine un procédé de vaccination basé sur l'emploi des bacilles stérilisés par chauffage. Ce savant insère dans une scarification faite au bras une parcelle d'émulsion bacillaire concentrée et glycinée. NATHAN RAW, à Liverpool, et LAN-

GER, en Allemagne, vaccinent les enfants en leur injectant sous la peau des bacilles morts.

Après les échecs expérimentaux obtenus avec les bacilles morts, on a eu l'idée de détruire leur vitalité non plus par la chaleur, mais par des agents chimiques susceptibles de moins altérer leurs protéines.

C'est ainsi que MOUSSU et GOUPIL ont traité les bacilles tuberculeux par de l'eau de Javel à 10 %; VALLÉE par de l'eau iodée à 1 p. 400; RAPPIN par le fluorure de sodium; NOGUCHI, puis MARXNER par l'oléate de soude ou d'ammoniaque; DEYCKE et MUCH par la choline ou l'ovoléicithine; L. RABINOWITSCH par le formol; JOUSSET par le glycocholle; G. DREYER par le formol, puis par l'acétone.

D'autres auteurs ont utilisé des diastases, comme le suc de *Drosera* (LÆFFLER) ou certains ferments cellulaires, protéases, lipases, etc...

Aucune de ces méthodes n'a donné de résultats satisfaisants.

On a également essayé d'employer des bacilles privés de leurs cires et de leurs graisses.

J. CANTACUZÈNE a réussi à conférer aux cobayes une résistance manifeste à l'intoxication produite par les bacilles dégraissés en injectant préventivement à ces animaux des corps bacillaires traités d'abord par l'alcool méthylique, puis par l'éther de pétrole dans un appareil de Soxhlet et enfin par la solution iodo-iodurée de Gram pendant 15 minutes.

VALLÉE a tenté également de vacciner des veaux avec des bacilles préalablement lavés et desséchés, puis dégraissés par l'éther de pétrole dans un flacon à billes de verre agité mécaniquement pendant 60 heures. Il en inoculait 25 à 100 milligr. dans les veines. Les animaux ainsi traités acquéraient une certaine résistance vis-à-vis d'une inoculation intra-veineuse d'une dose de bacilles virulents, rapidement mortelle pour les témoins.

Louis MARTIN et VAUDREMER ont employé un procédé de dégraissage un peu différent. Ils lavent d'abord les bacilles en les jetant dans l'éther pour enlever l'eau et la glycérine, puis ils les dessèchent à fond et les reprennent par l'éther dans lequel ils séjournent six semaines. Les cobayes qui reçoivent ces bacilles dégraissés dans le péritoine résistent quelquefois à l'inoculation de doses mortelles de microbes virulents, mais les résultats sont inconstants.

Après eux, G. DREYER a cru avoir réalisé l'immunité et même la guérison de l'infection tuberculeuse chez le cobaye au moyen d'un vaccin dit : « Diaplyte ».

Il le préparait en traitant d'abord les bacilles tuberculeux par la formaldéhyde à 40 volumes, puis en les chauffant pendant 24 heures au bain-marie à 100°. Les corps microbiens étaient ensuite filtrés, puis soumis pendant 24 heures à une extraction par l'acétone à 65°. Ce dernier traitement a pour effet de supprimer leur acido-résistance et leur colorabilité par le Gram. Les bacilles étaient alors desséchés et mis en suspension dans l'eau physiologique à raison de 0,2 milligr. de corps microbiens dégraissés par cm³.

GRASSET, qui a essayé de vacciner des cobayes avec ce produit, n'a pu obtenir que des résultats négatifs.

Aucune de ces méthodes n'a donc donné de résultats satisfaisants.

Essais de vaccination par des émulsions de ganglions tuberculeux. — A. RODET et GARNIER ont eu l'idée, en 1903, de rechercher si les ganglions lymphatiques des animaux tuberculeux ne seraient pas plus aptes que les bacilles eux-mêmes à vacciner des animaux contre la tuberculose expérimentale.

Ils conservaient pendant plusieurs jours des émulsions de ganglions de cobaye non caséifiés, additionnés de thymol pour tuer les bacilles. Leurs résultats ont été complètement négatifs, comme ceux d'un grand nombre d'auteurs qui ont repris après eux l'étude de cette question.

Aussi, TRUDEAU et KRAUSE ont essayé de traiter préventive-

ment des cobayes avec des émulsions filtrées de glandes lymphatiques homologues et d'autres cobayes avec des émulsions de ganglions humains tuberculeux, mais non caséieux. Dans les deux séries d'expériences, les animaux n'accusèrent aucune résistance nettement marquée à l'infection d'épreuve.

Essais de vaccination par bacilles sensibilisés. — Les résultats, obtenus par BESREDKA dans la prévention de certaines maladies infectieuses comme la fièvre typhoïde, au moyen des virus sensibilisés, ont incité certains auteurs à appliquer cette méthode à la tuberculose.

H. VALLÉE et L. GUINARD ont utilisé le sérum de cheval, préparé par l'un d'eux, qui fournit un précipité abondant en présence de la tuberculine brute de Koch.

Fritz MEYER a traité directement des bacilles par le sérum anti-tuberculeux de RUMMEL et RICKMANN sans obtenir de résultats démonstratifs.

Essais de vaccination par les bacilles aviaires et par les bacilles acido-résistants des animaux à sang-froid. — MAC FADYEAN, SHEATER, EDWARDS et MINETT ont essayé d'immuniser les bovidés contre la tuberculose par des injections intra-veineuses de bacilles aviaires. Les animaux ainsi vaccinés ont présenté une certaine résistance à l'infection d'épreuve.

KLIMMER a préparé sous le nom d'antiphymatol un vaccin, composé de bacilles tuberculeux humains atténués par chauffage à 52°-53° et qui ne seraient pas pathogènes pour le cobaye et de bacilles humains qu'il aurait accoutumés à vivre dans l'organisme des salamandres par passages successifs. Ces bacilles ne seraient plus pathogènes pour aucun mammifère et ne seraient pas des acido-résistants banaux.

Ce vaccin, inoculé aux animaux sains dans la veine ou sous la peau, ne déterminait pas d'accidents, mais n'a pas donné d'après KRAUSTSTUMK et EBER des résultats bien probants.

En 1897, MOELLER a isolé un bacille acido-résistant de l'orvet et a préparé avec ce bacille un vaccin qui avait, d'après lui, des propriétés préventives pour les rongeurs de laboratoire.

Sa méthode n'a pas reçu la confirmation de l'expérimentation pas plus que celle de FRIEDMANN. Cet auteur avait, lui aussi, isolé d'une tortue d'eau un bacille acido-résistant qu'il affirmait être dépourvu de virulence pour les animaux à sang chaud. Il en proposait l'emploi non seulement comme vaccin préventif, mais comme remède curatif.

KOLLE et SCHLOSSBERGER ont tenté sans succès de vacciner des cobayes contre la tuberculose humaine ou bovine en leur inoculant sous la peau, une ou plusieurs fois à intervalles de huit à quatorze jours, 1 à 50 milligr. du bacille de la tortue. Tous les animaux éprouvés quinze jours à quatre mois après la dernière injection sont morts de tuberculose généralisée comme les témoins et dans les mêmes délais que ceux-ci.

Les expériences de WEBER et TITZE, de BRUNO LANGE et d'A. SAENZ, ont également montré que ces bacilles n'avaient aucun pouvoir vaccinant vis-à-vis des bacilles d'animaux à sang chaud.

Essais de vaccination par les bacilles atténués ou virulents. — En raison des résultats négatifs obtenus par l'emploi des bacilles morts et des observations relatives à l'influence protectrice exercée par une infection légère préexistante, il était naturel de rechercher l'action immunisante des bacilles encore vivants, mais autant que possible privés de virulence.

MARFAN a en effet mis en évidence, dès 1886, le fait que les individus, guéris de tuberculoses ganglionnaires ou cutanées contractées dans leur enfance, sont rarement atteints à l'âge adulte de lésions pulmonaires. CALMETTE et GUÉRIN de leur côté ont constaté que les génisses, réagissant à la tuberculine, ne se comportent pas vis-à-vis de l'infection d'épreuve expérimentale comme celles pour lesquelles la réaction tuberculique est négative. Si on leur injecte 3 mgr. d'un bacille tuberculeux virulent dans les veines, les dernières meurent en quelques semaines avec des lésions géné-

ralisées, alors que les premières ne contractent qu'une affection chronique dont elles guérissent le plus souvent.

Déjà en 1886, CAVAGNIS avait fait des tentatives d'immunisation au moyen de doses progressivement croissantes de crachats tuberculeux additionnés d'eau phéniquée. Après lui, en 1889, GRANCHER et LEDOUX-LEBARD, puis HÉRICOURT et Ch. RICHEL avaient cherché à vacciner les premiers, le lapin; les seconds, le chien, contre la tuberculose aviaire par le même procédé des doses croissantes, puis GRANCHER et Hippolyte MARTIN de même que TRUDEAU et SCHWEINITZ avaient essayé d'inoculer au lapin et au cobaye des cultures dont la vitalité était affaiblie par vieillissement dans les milieux artificiels, tout cela sans succès.

Plus féconde fut la voie suivie d'abord par MAFUCCI en 1889, puis par VON BEHRING, RÖMER et RUPPEL en 1902, qui se sont efforcés de vacciner les bovidés par des bacilles humains virulents. La méthode de ces derniers auteurs est connue sous le nom de : « bovo-vaccination » ou « jennérification des bovidés » de Behring. Elle consiste à inoculer à deux reprises aux veaux, âgés d'environ six mois, par voie intra-veineuse, avec un intervalle de trois mois, d'abord 4 milligr. puis 20 milligr. d'une culture de bacilles tuberculeux d'origine humaine dont la virulence est très réduite pour le cobaye.

De nombreuses expériences d'application du bovo-vaccin au bétail ont été faites de 1902 à 1910 en Allemagne, en Hongrie, en Danemark, en Suède, en Italie et aux Etats-Unis.

En France, une vaste expérience fut entreprise par la Société Centrale de Médecine Vétérinaire pratique pour déterminer l'innocuité de la vaccination, son efficacité, et la durée de l'immunité conférée aux animaux de l'espèce bovine.

Elle tira de ses expériences les conclusions suivantes :

La résistance assez nette que présentent les animaux vaccinés à l'infection par voie veineuse, trois mois après la bovo-vaccination, s'épuise assez vite. La résistance des sujets vaccinés à la contagion, telle qu'elle résulte du contact à l'étable avec des animaux porteurs de lésions ouvertes de tuberculose, est peu marquée et ne se prolonge pas au delà de quelques mois.

Il résultait également d'expériences faites par la commission que le bovo-vaccin est un produit d'inégale virulence pour le cobaye. Certains échantillons donnaient la tuberculose à cet animal alors que d'autres se montraient inoffensifs. On pouvait donc supposer que les effets du vaccin chez le bœuf ne sont pas toujours identiques.

Il était donc bien établi que le bovo-vaccin de Behring confère aux bovidés une résistance appréciable aux divers modes d'infection naturelle ou artificielle, mais cette résistance n'est que de courte durée et ne dépasse pas quelques mois. D'autre part, les animaux ainsi vaccinés éliminent pendant longtemps par leurs déjections et surtout par les glandes mammaires des bacilles tuberculeux qui gardent les caractères du type humain. Pour les individus qui soignent ces animaux ou consomment le lait des vaches laitières, cette élimination constitue un grave danger.

En 1905, Robert KOCH, SCHUTZ, NEUFELD et MIESSNER ont rapporté des essais d'immunisation réalisés par eux sur des bovidés, des chèvres et des ânes avec des bacilles humains et des bacilles bovins dont la virulence était spontanément affaiblie par des cultures successives en bouillon glycérimé.

Ce vaccin appelé « Tauruman », présentait les mêmes inconvénients que celui de BEHRING.

Après les expériences de ce dernier savant, les essais les plus intéressants dans la vaccination des bovidés ont été faits par S. ARLOING. Celui-ci avait réussi à cultiver des bacilles humains à 44°-46° dans la profondeur des bouillons de culture en les agitant fréquemment. Ces bacilles avaient ainsi perdu la plus grande partie de leur virulence. Inoculés par les diverses voies aux petits animaux de laboratoire et à faibles doses, le bacille homogène d'ARLOING ne leur donnait que rarement des lésions folliculaires et était très bien toléré par les bovidés.

S. ARLOING fit avec ce vaccin des essais d'immunisation de

bovidés dans des exploitations rurales infectées. Il pratiquait deux injections intra-veineuses à trois mois d'intervalle sur les animaux préalablement tuberculins et reconnus indemnes. Aucun accident ne fut constaté.

Après une inoculation d'épreuve de bacilles bovins, 50 % des vaccinés ne présentaient aucune lésion à l'autopsie; 25 % avaient des lésions ganglionnaires, et 25 % des lésions disséminées. Le même virus produisait chez les témoins :

Une tuberculose généralisée chez 67 animaux;
Des lésions ganglionnaires chez 27;
9 animaux restaient indemnes.

Dans une ferme où 81 % des bovins étaient tuberculeux, 77 % des vaccinés auraient résisté à l'infection. S. ARLOING n'avait pas précisé la durée d'immunité conférée par son vaccin lorsque sa mort survint.

D'autres recherches sont actuellement en cours concernant la vaccination des bovidés par un bacille tuberculeux atténué. Elles sont poursuivies par H. VALLÉE qui utilise un bacille d'origine équine peu virulent pour le lapin et le cobaye.

Cet auteur a constaté dans des expériences préalables que les bacilles vaccin, injectés dans un excipient irrésorbable, donnent aux bovidés une résistance à la tuberculose plus marquée que les bacilles seuls. Il émulsionne la culture de son bacille dans de l'huile de vaseline, tenant en suspension de la poudre de talc ou de grès phorphyrisé. Il pense assurer ainsi une persistance plus longue de son vaccin dans l'organisme animal.

Nous devons à des savants japonais d'autres procédés de vaccination avec des bacilles vivants atténués.

K. SHIGA a obtenu une race de bacilles tuberculeux peu virulents et facilement résorbables dans l'organisme en accoutumant un bacille à croître dans des bouillons glycérimés contenant des quantités de plus en plus grandes de tryptoflavine (dérivé chloré de fuchsine) ou de rouge neutre, substances présentant une action nettement empêchante sur les cultures. Le bacille ainsi atténué est très peu virulent pour le cobaye. D'après SHIGA, ce bacille sensibilisé par un sérum antituberculeux empêche l'extension des lésions latentes chez les sujets prédisposés et ganglionnaires.

R. ARIMA, K. AOYAMA et J. OHNAWA ont supprimé l'acido-résistance d'un bacille tuberculeux d'origine humaine et ont atténué sa virulence en le cultivant sur des milieux additionnés d'une saponine, extraite de *Sapindus mukoraji japonica*. Ce bacille produit seulement de rares petits tubercules dans les poumons du lapin après inoculation intra-veineuse de fortes doses de 10 à 100 milligrammes. Ces auteurs ont obtenu des résultats assez encourageants dans des expériences de vaccination pratiquées chez le cobaye et le lapin.

Comme nous venons de le voir, la méthode de BEHRING a eu le mérite d'ouvrir une voie nouvelle par l'emploi comme vaccin de bacilles vivants qui se sont montrés beaucoup plus efficaces que les bacilles morts. Mais, comme tous les procédés basés sur l'utilisation de bacilles à virulence plus ou moins atténuée, elle n'a pu entrer dans la pratique à cause des dangers qu'elle présentait. Il en a été de même des méthodes fondées sur l'emploi des bacilles vivants virulents que nous ne citerons que pour leur intérêt historique.

GERALD WEBB et W. WILLIAMS ont essayé de vacciner des lapins et des cobayes et deux jeunes enfants, nés de parents tuberculeux, par des injections répétées de faibles doses de microbes virulents.

SELTNER a aussi effectué des essais de vaccination avec des bacilles vivants sur 9 enfants. Il les a inoculés à la dose de dix à dix mille bacilles de type humain virulent en y ajoutant des corps bacillaires broyés.

A part un enfant mort de pneumonie, trois mois après l'inoculation, les autres sont restés bien portants.

De pareilles méthodes ne pourront jamais devenir d'un usage courant, les sujets ainsi infectés restant toujours, comme BRUYANT

l'a montré chez le cobaye, sous la menace de la généralisation d'un tubercule caséifié.

Essais de vaccination avec des bacilles privés de virulence. — Le bactériologiste espagnol J. FERRAN pensait que le bacille de Koch dérive par mutation brusque d'une bactérie d'origine intestinale saprophyte, non acido-résistante, ressemblant au *Bactérium coli* et qu'il a nommée : « bactérie alpha ». D'après lui, c'est à cette dernière forme que serait due la tuberculose spontanée. En se transformant dans l'organisme en véritable bacille de Koch acido-résistant, elle produirait des lésions tuberculeuses tandis qu'elle-même ne pourrait engendrer que des lésions inflammatoires.

A cause de son innocuité, J. FERRAN l'a utilisée comme virus vaccinal. Les affinités de la bactérie alpha avec le coli-bacille ont été contestées par ARENA, ainsi que par SAENZ et ESTAPE qui ont trouvé dans le vaccin de FERRAN deux microbes sporulés.

CALMETTE et GUÉRIN se sont efforcés de créer artificiellement une race de bacilles tuberculeux qui fût réellement dépourvue de tout pouvoir pathogène pour toutes les espèces animales et qui pût servir de vaccin au même titre que les vaccins de Pasteur, c'est-à-dire dont les caractères d'atténuation fussent héréditairement fixés.

Ils ont été orientés dans cette voie par les expériences qu'ils avaient effectuées dès 1906 sur les bovidés.

Ils avaient constaté que, si l'on fait ingérer à une génisse en un repas unique une petite quantité de bacilles virulents, elle contracte la tuberculose, réagit pendant quelques mois à la tuberculine, puis guérit. Les animaux ainsi guéris ne sont plus susceptibles d'être réinfectés. Ils se comportent vis-à-vis d'une réinfection comme s'ils étaient vaccinés.

Si on fait ingérer à une autre génisse plusieurs repas successifs de bacilles virulents à courts intervalles, elle contracte une tuberculose mortelle.

Il était ainsi démontré expérimentalement pour la première fois qu'une seule contamination peu importante détermine une

infection légère qui guérit et vaccine, tandis que des contaminations plusieurs fois répétées entraînent une maladie grave qui ne guérit pas et provoque le plus souvent la mort.

CALMETTE fait d'autre part observer que c'est dans la première enfance que les contagions familiales, presque inévitables pour les nourrissons des mères phthisiques, sont le plus graves et le plus habituellement mortelles parce que massives et quotidiennement répétées.

D'après une enquête effectuée par CALMETTE dans les dispensaires et maternités, la mortalité par la tuberculose, pendant la première année de leur vie, des enfants nés de mères tuberculeuses et élevés à leur contact s'élève :

En France à 24 %;

A Paris, à 32 %;

En Belgique, à 20 %.

Dès que l'enfant a atteint sa troisième année, ces contagions sont moins redoutables parce qu'il vit en relations moins étroites avec sa mère. Les contacts deviennent alors beaucoup plus intermittents.

CALMETTE en conclut donc que pour l'homme et pour les animaux, une contamination précoce mais légère est à souhaiter à condition qu'elle ne soit pas suivie d'autres infections rapprochées ou massives. Elle confère à l'organisme une résistance suffisante pour le mettre à l'abri des formes graves, rapidement mortelles.

En considération de tous ces faits, CALMETTE a été conduit à cette conclusion qu'il ne serait jamais possible de vacciner les sujets adolescents ou adultes dans nos pays gravement infectés, tout au moins ceux déjà bacillisés. L'introduction dans leur organisme des bacilles vaccinal risquerait de déterminer des phénomènes d'intolérance ou d'activation des lésions préexistantes.

Pour lui, une méthode de vaccination préventive ne peut s'adresser utilement qu'aux nouveau-nés ou aux individus vierges de toute infection bacillaire. Rejetant l'emploi de bacilles pathogènes ou à virulence simplement affaiblie à cause de leur danger, CALMETTE et GUÉRIN ont cherché à vacciner avec des bacilles tuberculeux vivants, mais privés de virulence.

II. Vaccination antituberculeuse par le bacille bilie de Calmette et Guérin (B. C. G.)

Pour obtenir des cultures plus facilement émulsionnables, CALMETTE et GUÉRIN avaient eu l'idée d'ensemencer des bacilles tuberculeux sur des milieux constitués essentiellement par de la bile de bœuf pure. Ils ont constaté que, malgré la forte alcalinité de cette substance, la culture se développait bien en présentant sur pommes de terre cuites dans la bile de bœuf glycélinée à 5 % un aspect rappelant celui des cultures du bacille de la morve, et ils ont continué les passages sur ce milieu.

Après 13 années de culture, représentant 230 passages, la constitution physico-chimique de l'enveloppe ciro-graisseuse du bacille s'est modifiée, comme l'ont démontré les analyses faites par BERTHELOT. En même temps ce bacille de souche bovine, très virulent à l'origine, est devenu incapable de déterminer la formation, chez le cobaye, de lésions tuberculeuses réinoculables, même aux fortes doses de 1 à 2 centigrammes. Il reste un excellent antigène capable de provoquer l'apparition dans l'organisme des animaux sains et dans celui des animaux tuberculeux de grandes quantités d'anticorps. Dans les milieux usuels de culture, il reprend l'aspect normal du bacille de Koch et demeure un actif producteur de tuberculine.

Démonstration expérimentale de l'innocuité du B. C. G. pour toutes les espèces animales. — L'injection sous-cutanée, intra-péritonéale, intra-veineuse, intra-oculaire, intra-rachi-

dienne ou intra-cranienne jusqu'à 1 milligramme de B. C. G. dans l'organisme du cobaye ou du lapin ne détermine chez ces animaux aucune lésion présentant les caractères des lésions tuberculeuses.

Des doses plus fortes, 5 à 20 milligrammes, injectées sous la peau du cobaye, provoquent la formation d'un abcès froid qui, après évacuation de son contenu, guérit spontanément sans que les ganglions voisins se tuméfient.

Après injection intra-cardiaque de 1 à 5 milligrammes de B. C. G. au cobaye, on observe une hypertrophie du système lymphatique qui disparaît au bout de quelques jours.

L'injection intra-péritonéale au cobaye de doses supérieures à 5 milligrammes provoque la formation sur l'épiploon de nodules tuberculeux qui se résorbent complètement en quelques mois.

Chez le lapin, l'injection intra-veineuse de doses fortes (15 à 20 milligrammes) fait apparaître dans les poumons des petits follicules composés de cellules géantes, de leucocytes et de cellules épithélioïdes qui régressent peu à peu et disparaissent complètement dans un intervalle de six mois après l'inoculation (COULAUD).

Si on réinocule sous la peau de cobayes sains soit les nodules péritonéaux, soit les poumons de lapins présentant ces formations, ces cobayes restent indéfiniment indemnes de tuberculose.

Les bovidés, jeunes ou adultes, qui ne réagissent pas à la tuberculine supportent bien les inoculations sous-cutanées ou intravasculaires de 50 à 100 milligrammes de B. C. G. Celui-ci se montre également inoffensif pour les singes, en particulier les anthropoïdes, de même que pour les chevaux, les chèvres, les moutons, les porcs, les chiens et les animaux de basse-cour.

L'homme sain peut en recevoir 1 milligramme sous la peau sans que les ganglions lymphatiques voisins se tuméfient. Ces injections provoquent seulement la formation d'abcès froids au lieu d'inoculation.

Les doses de 1 centigramme administrées par la bouche, répétées trois fois à quarante-huit heures d'intervalle chez les enfants nouveau-nés et jusqu'à 10 fois chez les jeunes animaux à la mamelle, ne déterminent aucun trouble physiologique.

Tous ces faits établis par CALMETTE et ses collaborateurs ont été confirmés par de nombreux expérimentateurs (R. KRAUS, GERLACH, PRAUSNITZ, KOLLE, KIRCHNER, ALDERSHOFF, STANLEY GRIFFITH, LYLE CUMMINS, O'BRIEN, WILLIAM PARK, CANTACUZÈNE, BRUNO-LANCE, TZEKHOVITZER, Georges BLANC et la commission ukrainienne). Les membres de la section de bactériologie de la conférence du B. C. G., réunie à Paris en octobre 1928, sous les auspices du Comité d'hygiène de la Société des Nations, les ont reconnus exacts à l'unanimité, puisqu'ils ont déclaré que le B. C. G. constitue un vaccin inoffensif, incapable de produire chez les animaux de laboratoire une tuberculose évolutive.

Preuves expérimentales de l'efficacité préventive du B. C. G. chez les animaux de laboratoire et les bovidés à l'égard de l'infection tuberculeuse virulente. — L'expérimentation sur les petits animaux de laboratoire, sur les bovidés et sur les singes anthropoïdes a montré que le B. C. G., introduit dans leur organisme par les voies sous-cutanée, intra-veineuse ou digestive, leur confère un état de résistance, plus ou moins marqué suivant l'espèce animale, vis-à-vis de l'infection tuberculeuse.

Par injection intra-veineuse de 15 à 20 milligrammes de B.C.G. au lapin, on protège efficacement cet animal contre une infection tuberculeuse mortelle en 50 à 75 jours pour les témoins. Mais la résistance ainsi conférée fléchit à partir du 6^e mois. Les bacilles d'épreuve demeurés dans l'organisme créent alors des lésions généralement bien supportées et bénignes, rarement extensives et mortelles à plus ou moins longue échéance.

Les jeunes lapins, âgés de 15 à 20 jours, peuvent être prémunis par la voie buccale en leur faisant ingérer à la pipette 5 à 10 fois à 24 heures d'intervalle, 20 milligrammes de B. C. G. Si on les éprouve 3 mois après en même temps que des témoins du même âge avec une dose de 1 milligramme en un ou deux repas de bacilles bovins virulents, ils survivent longtemps aux témoins et ne présentent que des lésions discrètes alors que les non prémunis meurent de tuberculose viscérale.

Les lapins prémunis par voie intra-veineuse ou sous-cutanée réagissent à la tuberculine à partir du 15^e jour et continuent à réagir positivement jusqu'au 8^e mois.

Il est possible de conférer le même état de résistance au cobaye soit par une seule inoculation intra-cardiaque de 5 à 10 milligrammes, soit par deux injections sous-cutanées de 50 milligrammes, soit chez les jeunes cobayes par ingestion de 100 milligrammes, en 10 repas. Mais on constate que, comme chez le lapin, l'immunité commence à disparaître à partir du 6^e mois après la prémunition.

Les cobayes adultes, prémunis par voie sous-cutanée, réagissent à la tuberculine à partir du 5^e jour, ceux prémunis par ingestion du 32^e au 47^e jour.

Des résultats du même ordre ont été obtenus chez le cobaye ou le lapin par IMAMURA et TAKAHASHI, LANGE et LYDTIN, OKELL et PARISH, RANCOVITZ, ROLLÉ, SATAKE, TZEKHOVITZER et KOCH KINE.

ASCOLI, chez les porcins et chez les chèvres, a constaté que la

prémunition par la voie sous-cutanée était supérieure à celle conférée par la voie buccale.

Les expériences, poursuivies par WILBERT à l'Institut Pasteur de Kindia, ont montré que les singes vaccinés par injection sous-cutanée ou par ingestion de B. C. G., placés en cohabitation avec des singes tuberculeux, résistent alors que dans les mêmes conditions les singes témoins non vaccinés prennent la tuberculose.

STANLEY GRIFFITH, A. SCHLOSSMANN, TZEKHOVITZER et ses collaborateurs n'ont pas pu reproduire ces expériences. Mais KRAUSS et GERLACH ont constaté que des singes, vaccinés au B.C.G. par la voie sous-cutanée, résistent à une épreuve faite par scarification à l'arcade sourcilière avec un bacille virulent, alors que les témoins s'infectent.

L'expérimentation sur les bovidés a montré que les bovidés ayant reçu 20 à 30 milligrammes de B. C. G. dans la veine ou 100 milligrammes sous la peau, peuvent être soumis un mois plus tard à une inoculation intra-veineuse d'épreuve de 3 milligrammes de bacilles virulents. Ils restent par la suite bien portants, alors que les témoins meurent en 3 ou 4 semaines avec des lésions généralisées à tous les organes.

CALMETTE et GUÉRIN ont étudié également la résistance des bovidés vaccinés par le B. C. G. dans les conditions d'infection naturelle.

Des génisses, immunisées par la voie intra-veineuse, ont été placées en stabulation dans des étables avec des génisses témoins à côté de vaches tuberculeuses. Au bout de 18 mois, tous les animaux ont été sacrifiés; on a pu constater que les animaux vaccinés ne présentaient aucune lésion alors que les témoins s'étaient tous infectés.

LIGNÈRES, ASCOLI, TZEKHOVITZER et ses collaborateurs, ainsi que MELLO et OBOUKHOVSKI, ont obtenu des résultats favorables analogues.

Application pratique aux bovidés de la prémunition par le B. C. G. — CALMETTE et GUÉRIN ont essayé de se rendre compte si dans une exploitation infectée de tuberculose, toutes les mesures d'isolement et de désinfection étant suspendues, on pouvait en vaccinant les nouveau-nés dans les quinze premiers jours de leur vie et en les revaccinant chaque année par injection sous-cutanée de 100 milligrammes de B. C. G., purger de tuberculose cette exploitation dans un délai de 5 ans.

Ces expériences ont été entreprises depuis 1921 dans des fermes de Seine-Inférieure et de Seine-et-Oise, très infectées de tuberculose. GUÉRIN, RICHART et BOISSIÈRE ont vacciné et revacciné dans le domaine de Gruville, 88 bovins qui, par le jeu des naissances se sont substitués à l'ancien cheptel. Celui-ci, qui s'élevait à 64 animaux au début de l'expérience et qui était gravement infecté, s'est réduit par les abatages à 11 vaches le 1^{er} janvier 1927. Parmi les anciens animaux abattus de 1921 à 1927, 10 ont été reconnus porteurs de lésions tuberculeuses.

30 bovidés vaccinés et revaccinés, nés et élevés dans cette exploitation infectée qui n'ont subi aucune mesure d'isolement ou de désinfection, ont été abattus parce qu'arrivés au terme de leur carrière économique. Tous ont été reconnus indemnes de tuberculose. Parmi eux, 20 étaient nés de mères tuberculeuses ou suspectes et avaient été nourris pendant leurs premiers mois avec le lait de la mère non bouilli.

Des milliers de vaccinations effectuées chez les bovins en divers pays, en particulier en Italie par ASCOLI, en Autriche par GERLACH, au Brésil par DE ASSIS et DUPONT, au Canada par RANKIN, ressort clairement l'innocuité et l'efficacité du B.C.G.

La commission vétérinaire de la conférence du B. C. G. a reconnu les qualités prémunisantes de ce vaccin et a encouragé l'extension de l'expérimentation du B. C. G. dans la prophylaxie de la tuberculose bovine.

Application pratique du B. C. G. à la vaccination préventive ou « prémunition » du jeune enfant dès sa naissance. — L'infection bacillaire est beaucoup plus grave pour

le jeune enfant dans les premiers mois de sa vie que pour l'enfant plus âgé ou pour l'adulte. D'autre part, à cet âge où il est sous la dépendance absolue des personnes qui le soignent, les risques de contagion sont tels qu'il n'échappe presque jamais à l'infection lorsqu'il est élevé dans un milieu de bacillifères.

La vaccination préventive de l'infection tuberculeuse doit donc être effectuée chez l'enfant le plus tôt possible après sa naissance pour le mettre à l'abri des contaminations graves qui le menacent et pour être sûr d'intervenir chez des sujets encore indemnes de toute infection bacillaire préexistante.

La vaccination des enfants dans les premiers jours après leur naissance pourrait être effectuée, comme chez les jeunes bovins, par injection sous-cutanée de B. C. G. Mais comme ces injections chez les nouveau-nés pourraient être mal acceptées par les familles, CALMETTE a préféré s'adresser à la voie buccale. On sait par les travaux d'un très grand nombre d'auteurs que les microbes et même les toxines passent avec une grande facilité à travers la muqueuse intestinale des animaux et des enfants nouveau-nés, parce que dans les deux premières semaines de la vie, elle n'est constituée que par des cellules incomplètement différenciées.

Le vaccin B. C. G. étant constitué par une culture de bacilles vivants, *privés de virulence et non tuberculigènes*, doit toujours être fraîchement préparé. Il ne peut pas se conserver plus de 10 jours. D'où l'impossibilité de créer des stocks et d'expédier des doses d'avance. Celles-ci sont envoyées par l'Institut Pasteur seulement dès que la naissance de l'enfant est signalée, soit par télégramme, soit par lettre, et par retour du courrier à l'adresse indiquée par le médecin.

Il doit être employé *chez les nourrissons dans les dix jours qui suivent la naissance*.

Le vaccin B. C. G. est délivré par l'Institut Pasteur aux médecins et aux sages-femmes qui en font la demande, sous la forme de petites ampoules représentant chacune *une dose* qui doit être absorbée par la voie buccale.

L'administration de chaque dose se fait en versant celle-ci dans une petite cuiller contenant un peu de lait et en la faisant boire au nourrisson une demi-heure avant la tétée.

On doit prendre soin d'agiter fortement l'ampoule avant d'en vider le contenu dans la cuiller. On en coupe ensuite l'effilure aussi près que possible de sa base, en rayant circulairement celle-ci avec la lime que contient la boîte. On s'assure qu'il ne reste pas d'éclat de verre adhérent, et on la vide en lui imprimant quelques secousses au-dessus de la cuiller pour évacuer *tout ce qu'elle contient*.

Le nouveau-né doit absorber *trois doses*, chacune le surlendemain de la précédente, et le plus tôt possible après la naissance, par exemple les 3^e, 5^e et 7^e jours ou les 6^e, 8^e et 10^e jours. Une seule ou deux doses ne suffiraient pas à produire l'effet utile recherché.

Cette ingestion est absolument inoffensive.

Elle ne détermine aucun trouble de la digestion, ni aucun malaise.

Il n'y a aucun inconvénient ni danger à vacciner contre la tuberculose par le B. C. G. *les nouveau-nés de parents sains*. Cette vaccination offre l'avantage de les mettre à l'abri d'une infection accidentelle, toujours possible.

La naissance avant terme n'est pas une contre-indication. On s'abstiendra toutefois de faire ingérer le vaccin aux nouveau-nés atteints d'ictère, de malformations congénitales ou de débilité évidente, pour que les familles ne soient pas tentées d'attribuer à la vaccination les accidents mortels qui pourraient survenir dans les premiers jours ou les premières semaines. (Le professeur A. COUVELAIRE a montré que 12 % environ des enfants nés de mères tuberculeuses et *non vaccinés*, meurent de débilité congénitale et sans lésions apparentes, dans le cours du premier mois).

Il est toujours nécessaire d'isoler les nouveau-nés des bacillifères dès le jour de leur naissance, surtout les nouveau-nés de mères tuberculeuses et après la vaccination, d'assurer strictement

l'exécution de cette prescription pendant les six semaines qui suivent, délai indispensable pour que l'immunité soit établie. D'après l'expérience actuellement acquise, l'immunité conférée par le B. C. G. absorbé par voie buccale à la naissance dure plusieurs années. Il y a cependant grand avantage à renouveler la vaccination par voie buccale dès la fin de la première et de la troisième et ultérieurement aux âges de sept et quinze ans.

On fera avaler à l'enfant les trois doses identiques à celles qui sont utilisées pour les nouveau-nés à 48 heures d'intervalle le matin à jeun, dans un peu de lait tiède ou d'eau bouillie sucrée une demi-heure avant le premier repas.

Vaccination par voie buccale des enfants qui n'ont pas été vaccinés à la naissance, des adolescents et des adultes — Il est actuellement établi que l'absorption du vaccin B. C. G. par les voies digestives peut s'effectuer chez les sujets sains de tous âges dans des conditions suffisantes pour permettre la vaccination de ces sujets par voie buccale lorsqu'on a pu s'assurer, par des réactions tuberculiques préalables constamment *négatives*, ainsi que par les examens cliniques et radioscopiques appropriés, qu'ils sont indemnes de tuberculose préexistante.

On ne doit pas méconnaître, toutefois, que cette vaccination est surtout efficace et nécessaire chez le très jeune enfant, et qu'effectuée dans les dix jours qui suivent la naissance, elle réalise le mieux la prémunition, c'est-à-dire la préservation contre les contagions accidentelles toujours possibles et fréquentes, même dans les familles considérées comme parfaitement saines.

Mais lorsque cette vaccination n'a pas été pratiquée lors de la naissance, on attendra que *l'enfant ait achevé sa deuxième année* pour l'effectuer, parce que jusqu'à cet âge les réactions tuberculiques (cuti ou intradermo), même répétées et négatives, ne donnent pas la certitude que l'enfant n'est pas déjà contaminé par quelques bacilles virulents. L'allergie tuberculique ne s'établit le plus souvent, en effet, qu'après un long délai, de durée extrêmement variable, lorsque l'infection qui la détermine a été légère (paucibacillaire).

Après deux ans et jusqu'à l'âge adulte, si le sujet ne présente aucun signe clinique ni radioscopique de tuberculose, les réactions tuberculiques ne sont habituellement négatives que lorsque son organisme est encore indemne de toute lésion tuberculeuse évolutive ou latente.

En conséquence, il faut s'efforcer de préserver, en les vaccinant par voie buccale, avec le vaccin B. C. G., les sujets sains de divers âges qui se trouvent dans ces conditions favorables, principalement les enfants d'âge scolaire, et à l'âge adulte, les futurs étudiants en médecine, les élèves infirmières, les sœurs hospitalières, les nurses et toutes les personnes qui, encore indemnes d'infection bacillaire, sont exposées à cohabiter avec des tuberculeux ou à soigner des malades.

Cette vaccination est parfaitement inoffensive. Elle ne détermine aucune réaction fébrile, aucun trouble de la santé.

Mais il est nécessaire de savoir que tout sujet ainsi vacciné pour la première fois doit être mis, autant que possible, à l'abri des contacts tuberculeux pendant environ un mois, délai indispensable à l'établissement de l'immunité.

Chez les vaccinés par cette méthode, l'allergie tuberculique (c'est-à-dire la sensibilité à la tuberculine) devient généralement apparente après trois à six mois. L'allergie indique alors que l'immunité est bien acquise. Si cette allergie est encore absente après trois ou six mois, il faut renouveler la vaccination par la même voie buccale, à la même dose indiquée ci-après. Il n'y a aucun inconvénient à répéter ainsi les vaccinations jusqu'à ce que l'allergie soit obtenue, ou jusqu'à ce qu'elle réapparaisse si elle avait cessé d'exister. Mais, en général, quand elle est établie elle persiste pendant de longues années.

Toutefois, il est certainement utile et recommandable de revacciner de la même façon, par voie buccale, les enfants et les adolescents environ tous les 5 ans jusqu'à l'âge adulte.

Si deux cuti-réactions à la tuberculine faites à 8 jours d'inter-

valle sont négatives, on fera absorber par le sujet, le matin à jeun, au moins une demi-heure avant le premier repas, et en une seule fois, tout le contenu d'une ampoule de B.C.G. - N R préparé spécialement par l'Institut Pasteur et envoyé sur demande expresse pour les vaccinations ou pour les revaccinations par voie buccale des sujets de tous âges, qui n'ont pas été prémunis à leur naissance.

Les revaccinations ultérieures sont effectuées de la même manière.

Trois mois, ou six mois après qu'une dose a été ainsi absorbée il est recommandable, mais nullement nécessaire, de soumettre le sujet vacciné à une nouvelle épreuve de cuti-tuberculinisation de PINQUET. Cette épreuve a alors pour but de savoir si le sujet est devenu allergique. La réponse positive confirme que la vaccination a été efficace. Si elle est négative, cela signifie qu'il est utile de revacciner le sujet parce que l'absorption intestinale du premier vaccin a peut-être été insuffisante pour créer une immunité durable.

Résultats actuellement connus de la vaccination préventive de la tuberculose des enfants du premier âge par le B. C. G. en France et à l'étranger. — A la suite de toutes les expériences poursuivies chez les animaux, démontrant l'innocuité du B. C. G. injecté ou absorbé même à fortes doses par voie buccale, CALMETTE se crut autorisé à partager avec WEILL-HALLÉ la responsabilité d'un essai sur un enfant. Il fut tenté en juillet 1921 sur un nourrisson à peu près fatalement voué à l'infection tuberculeuse à cause de sa cohabitation qu'on ne pouvait éviter avec sa grand-mère phthisique. Ce nouveau-né, qui ingéra les 3^e, 5^e et 7^e jours après sa naissance trois doses de 2 milligrammes de B. C. G. en tout 6 milligrammes, s'est développé normalement et est resté indemne.

Après cette première tentative favorable, WEILL-HALLÉ et TURPIN ont vacciné, de juillet 1921 à juillet 1924, 317 enfants qu'ils ont pu suivre régulièrement ; 67 d'entre eux étaient nés et élevés en milieu bacillifère. Par la suite, la dose totale de B. C. G. ingérée avait été portée à 3 centigr.

Jusqu'en janvier 1927, il ne s'est produit parmi ces 317 vaccinés qu'un seul décès par tuberculose, chez un enfant âgé de 4 mois qui avait été allaité depuis sa naissance par sa mère tuberculeuse et 14 décès imputables à des maladies diverses, non tuberculeuses.

Aucun trouble fonctionnel, ni aucun arrêt dans l'accroissement pondéral, n'avait été constaté.

L'innocuité du B. C. G. pour les jeunes enfants ayant paru suffisamment établie par ces premiers essais, l'Institut Pasteur décida de mettre à partir du 1^{er} juillet 1924 des doses toutes préparées de ce nouveau vaccin à la disposition des médecins qui désiraient l'expérimenter, principalement pour la prémunition des enfants nés de mères tuberculeuses ou exposés à la contagion dans leur famille.

Pour être renseigné sur la mortalité par toutes causes qui s'es produite jusqu'en juillet 1928, c'est-à-dire pendant 4 années, parmi ces enfants vaccinés, CALMETTE a établi une feuille d'enquête qui a été envoyée à tous les médecins ayant employé le vaccin B. C. G. Grâce à ces renseignements, une fiche spéciale a été établie pour tous les enfants nés de mères tuberculeuses ou ayant vécu au contact d'un bacillifère.

Au 1^{er} juillet 1928 l'Institut Pasteur avait ainsi suivi depuis le 1^{er} juillet 1924 : 3.607 enfants, alors que le nombre total des enfants vaccinés en France s'élevait à cette date à 114.000.

La mortalité par tuberculose des enfants de un mois à un an en contact tuberculeux, vaccinés pendant ces quatre années, a été de 1,5 % en retenant comme de nature tuberculeuse toutes les causes de décès étiquetées « méningite », même lorsque ce diagnostic était porté pour des enfants morts dans les trois premiers mois de leur existence.

Pour les enfants âgés de un à quatre ans, également vaccinés, la mortalité tuberculeuse relevée suivant la même règle a été de 0,3 %.

La mortalité générale, c'est-à-dire par toutes causes de maladies, a été pour les enfants de un mois à un an, vaccinés et en contact tuberculeux de 7,3 %, et pour ceux de un à quatre ans de 1,7 %.

Comme il n'existe pas de statistique officielle permettant de comparer la mortalité tuberculeuse et la mortalité générale de ces enfants vaccinés avec la mortalité tuberculeuse et la mortalité générale des enfants du même âge non vaccinés, nés comme les précédents de mères tuberculeuses ou vivant en contact bacillifère permanent, CALMETTE s'est adressé pour établir cette comparaison à 204 dispensaires ou offices. Les réponses qu'ils ont fournies lui ont permis de se rendre compte comment des enfants nés et élevés en milieu bacillifère, c'est-à-dire placés dans les mêmes conditions, se comportent suivant qu'ils ont été vaccinés ou non vaccinés par le B. C. G. Sur un total de 4.854 non vaccinés nés en 1925, 1926 et 1927, la mortalité tuberculeuse a été de 15,9 % alors qu'elle n'a atteint que 3,4 % chez les 2.368 vaccinés du même âge.

Il apparaît donc évident que pour des enfants de même âge, nés et élevés dans des conditions exactement comparables, surveillés et suivis par les mêmes institutions, la vaccination préventive par le B. C. G. a réduit de près des trois-quarts la mortalité tuberculeuse.

Dans une autre enquête portant exclusivement sur 814 enfants nés de mères tuberculeuses, non séparés, vaccinés du 1^{er} juillet 1924 au 1^{er} juillet 1928, donc âgés de 1 à 4 ans, et qui ont vécu au moins une année ou davantage en contact continu depuis leur naissance avec leur mère, la mortalité tuberculeuse a été de 2,4 % et la mortalité générale par toutes causes de 10,6 %.

La valeur prémunisante du B. C. G. s'affirme donc aussi nette pour cette catégorie d'enfants qui, de l'avis unanime de tous les pédiatres, paie un très lourd tribut à l'infection tuberculeuse.

Les résultats obtenus dans les colonies françaises et dans divers pays sont aussi encourageants.

L'Institut Pasteur de Dakar a généralisé depuis 1925 l'usage du B. C. G. dans les maternités de Dakar et de Saint-Louis. Près de 2.000 enfants de race noire et 80 enfants de race blanche ont été vaccinés sans le moindre accident.

En Algérie, 1.308 enfants ont été vaccinés par l'Institut Pasteur d'Alger. Sur ce nombre, 62 avaient été élevés en milieu bacillifère. Aucun n'a contracté la tuberculose.

De 1925 au 1^{er} janvier 1928, l'Institut Pasteur de Saïgon a vacciné 48.000 enfants annamites. Aucun accident n'a été observé.

En République Argentine, 185 enfants ont été prémunis avec le B. C. G. par RAIMONDI à la maternité de l'hôpital Tornu pour mères tuberculeuses. Leur mortalité par tuberculose a atteint 1,17 %.

MALVOZ et VAN BENEDEN à Liège ont vacciné 1.200 enfants avec des résultats très encourageants.

Au Brésil le B. C. G. est employé depuis 1925 dans l'état de Rio de Janeiro et de Sao Paulo.

352 enfants ont été vaccinés en Bulgarie. La mortalité générale observée parmi eux a été de 5,8 % et la mortalité tuberculeuse de 0,48 %.

Au Canada, 381 vaccinations ont été effectuées en 1926 et 1927 par l'école d'Hygiène sociale de l'Université de Montréal. La mortalité générale a été de 4,3 % et la mortalité tuberculeuse nulle.

Du début de 1927 au 1^{er} janvier 1928, FONTECILLA et SEPULVEDA ont vacciné au Chili 600 enfants. Aucun d'eux n'a présenté d'affection suspecte de nature bacillaire.

En Espagne, SAYÉ, DOMINGO et MIRABELL ont vacciné à Barcelone de novembre 1924 à août 1928, 442 enfants; 277 ont été suivis et étudiés avec soin. La mortalité tuberculeuse totale a été pendant cette période de 5,04 %. La mortalité tuberculeuse dans un groupe témoin, pris dans le même milieu, mais non vacciné, a été de 17,54 %.

Le vaccin préparé par BLANC d'Athènes a permis de vacciner en Grèce 699 enfants. Leur mortalité tuberculeuse a été de 0,8 %.

En Hollande, VAN DEN BERG a fait à Amsterdam des vaccinations dans un groupe limité, mais bien suivi d'enfants. Les résultats observés lui permettent de conclure à l'efficacité prophylactique du B. C. G.

En Italie, en Pologne, en Suisse, en Norvège, en Suède, des essais sont aussi poursuivis.

Depuis la fin de 1926, CANTACUZÈNE a institué en Roumanie une vaste expérience de vaccination des nouveau-nés. A la fin de mars 1928, le nombre des enfants vaccinés était de 9.274, dont 6.083 pour Bucarest. Dans cette dernière ville un seul décès par tuberculose s'est produit parmi les enfants vaccinés en contact.

En Russie, IAKHNISS a vacciné depuis septembre 1925 jusqu'au 1^{er} août 1928, 695 enfants qu'il a pu observer régulièrement. La mortalité générale des vaccinés a été de 0 à 1 an, 5,2 %, de 1 à 2 ans 2,2 %. Celle des témoins non vaccinés vivant comme les vaccinés en milieu bacillifère a été de 0 à 1 an, 8,3 %, et de 1 à 2 ans 4 %.

La mortalité tuberculeuse a été pour les vaccinés en famille bacillifère de 0 à 1 an, 2,5 %; de 1 à 2 ans nulle. Elle a été pour les non vaccinés vivant dans les mêmes conditions de 0 à 1 an 16,9 %; de 1 à 2 ans, 9,8 %.

En Uruguay, plus de 6.000 enfants ont été vaccinés par le dispensaire CALMETTE, créé par MARTIRÉNÉ. Aucun incident n'a été observé.

Tels sont les résultats qui avaient été réunis par CALMETTE pour les soumettre à la Conférence du B. C. G. réunie en octobre 1928 à Paris, sous les auspices du Comité d'Hygiène de la Société des Nations.

Depuis lors, la vaccination par le B. C. G. n'a pas cessé de s'étendre.

A la fin de 1932, plus de 500.000 vaccinations par le B. C. G. ont été effectuées en France et à peu près autant à l'étranger.

La dernière enquête effectuée par CALMETTE dans tous les départements français a montré que la différence entre la mortalité générale des enfants vaccinés et celle des non-vaccinés s'affirme toujours en faveur des vaccinés. Sur 8.075 enfants en contact tuberculeux suivis par 114 dispensaires, la mortalité générale par toutes causes de 0 à 1 ans a été de 4,6 % chez les vaccinés; elle a oscillé entre 16 et 25 % chez les non-vaccinés.

Sur 514 enfants vaccinés avec le B. C. G. lors de leur naissance dans des familles médicales au cours des huit années 1924-1932, 60 ont vécu en contact bacillaire certain et 43 en milieu suspect. 140 ont subi une ou deux revaccinations généralement à 1 an et à 3 ans.

Il en est mort au total de 1924 à 1932 inclus 7, soit 1,3 % dont un seul de maladie supposée tuberculeuse.

En Roumanie, où le nombre des enfants vaccinés dépasse 100.000, la mortalité générale des vaccinés se trouve être depuis 1927 plus de moitié moindre que celle des non-vaccinés.

En Suède, l'expérience de vaccination a porté, de septembre 1927 au 1^{er} mai 1930, dans la seule province de Bothnie septentrionale, sur 4.009 enfants, alors que 8.432 n'ont pas été vaccinés et servaient de témoins.

La mortalité générale des vaccinés a été de 2,3 %, alors qu'elle se trouvait être de 9,5 % pour les non-vaccinés.

En Pologne, en Bulgarie, en Grèce, on relève des chiffres analogues. De même à Montréal, à Montévideo, à Barcelone, à Amsterdam, etc. Sur 443.656 enfants vaccinés dans 46 pays différents, la moyenne de la mortalité générale infantile pour toutes causes de 0 à 1 an a été de 7,9 p. 100 pour les vaccinés et de 15,3 p. 100 chez les non-vaccinés.

A New-York, l'expérience instituée depuis décembre 1926 par WILLIAM H. PARK est particulièrement suggestive parce qu'elle porte sur un petit nombre d'enfants, tous nés de mères tuberculeuses dans les hôpitaux, et régulièrement surveillés.

Jusqu'au 1^{er} janvier 1930, on avait vacciné 208 de ces enfants

et 350 sont restés comme témoins non-vaccinés. Or, au bout de 3 ans, voici quels furent les résultats :

La mortalité tuberculeuse, de la naissance à un an, avait été de 8 % chez les non-vaccinés, de 0,9 % chez les vaccinés. De 1 à 2 ans, cette même mortalité fut de 3,8 % chez les non-vaccinés, alors qu'elle était nulle chez les vaccinés.

Il n'est donc plus permis de douter de l'innocuité et de l'efficacité de cette méthode.

Preuves de l'absorption du B. C. G. par la voie intestinale. — PIRQUET et ses collaborateurs E. NOBEL, CHIARI et SOLÉ, ainsi que certains autres auteurs ne croyaient pas, sans en apporter aucune preuve expérimentale, que l'intestin absorbe les bacilles B. C. G. Ils se basaient uniquement sur le fait que beaucoup de nouveau-nés ne réagissent pas à la tuberculine et ils en concluaient que la vaccination par la voie buccale est inopérante.

Il est cependant facile de se convaincre que cette absorption se produit.

BOQUET l'a démontré avec un bacille paratuberculeux comme le bacille de la fièvre. Il a fait ingérer à des cobayes même adultes, à jeun depuis 24 heures, quelques centigrammes de ce microbe avec de la mie de pain. Il les a ensuite sacrifiés après des temps variables et aensemencé le sang du cœur et le contenu de leur vésicule biliaire sur pomme de terre glycinée ou sur milieu de Dorset-Petroff. Il a constaté que le sang et la bile prélevés ainsi trois ou quatre heures après le repas infectant donnent presque toujours lieu à un développement de colonies pures du bacille de la fièvre alors qu'après un délai plus long les ensemencements sont le plus souvent stériles.

Chez les bovidés et chez les rongeurs de laboratoire, les bacilles sont bien absorbés puisqu'ils sont éliminés en grande partie par la voie biliaire et par l'intestin.

On a pu se convaincre que cette absorption a lieu également chez les enfants, puisqu'on a retrouvé les bacilles biliés au bout de six mois et davantage dans l'organisme des enfants vaccinés, morts de maladies non tuberculeuses. ZEYLAND et M^{me} ZEYLAND ont pu obtenir des cultures de B. C. G. par ensemencement de leurs organes.

Nous avons par la réaction tuberculique une autre preuve que l'intestin absorbe le bacille tuberculeux. BOQUET et NÈGRE ont constaté que chez le cobaye adulte qui a ingéré du B. C. G. la sensibilité à la tuberculine apparaît vers le 35^e à 40^e jour. P. NÉLIS a également observé que, chez les animaux ainsi traités, les intra-dermo réactions tuberculiques deviennent positives entre le premier et le deuxième mois après trois ingestions à quarante-huit heures d'intervalle et que l'allergie se maintient pendant six à dix mois, puis disparaît.

VALTIS et SAENZ ont constaté que, sur 12 jeunes cobayes ayant ingéré 30 mmgr. de B. C. G., 10 ont réagi à la tuberculine, mais chez certains d'entre eux les réactions ont été faibles ou de courte durée.

PIRQUET et ses collaborateurs, de même que LICNIÈRES ont voulu invoquer, comme nous le disons plus haut, la rareté des réactions tuberculiques positives qui se produisent chez les enfants vaccinés, pour en conclure que le B. C. G. n'est pas absorbé.

Les statistiques qui ont été établies en premier lieu laissent entrevoir que seulement 14 % d'entre eux réagissent à la tuberculine après la prémunition par la voie buccale.

En réalité, ce chiffre est beaucoup plus élevé.

LÉON BERNARD, R. DEBRÉ et M. LELONG ont pu étudier, au point de vue de la réaction tuberculique, les enfants nés de mères ou de pères tuberculeux qui, dès leur naissance, sont séparés de ce contact infectant, vaccinés au B. C. G. et recueillis dans les centres de l'œuvre du placement familial des « Tout-Petits ».

Ces enfants n'ont plus à partir de ce jour de contact suspect.

Chez les enfants, séparés dès la naissance, que cette œuvre a suivis et qui n'ont pas reçu de B. C. G., la cuti-réaction s'est

toujours montrée négative. Sur les 105 enfants vaccinés qui ont été étudiés, 50 ont présenté à un certain moment et au moins une fois une cuti-réaction positive.

DEBRÉ et COFINO ont repris cette étude sur les enfants de la même œuvre, mais en pratiquant, si les cuti-réactions à la tuberculine étaient négatives, des intradermo-réactions avec 1/10, 5/10 et 1 milligr. de tuberculine.

Alors que chez les 141 témoins, ils n'ont pas observé une seule réaction positive, 88,6 % des sujets vaccinés par l'ingestion de B. C. G. ont réagi positivement (sur 117 réactions positives, il y a eu 42 cuti-réactions positives et 75 intra-dermo réactions positives).

Dans un travail plus récent, DEBRÉ, LELONG et M^{me} PICTET, poursuivant leurs recherches sur les enfants de la même œuvre, ont établi, par la même méthode que 97 % des enfants vaccinés par la voie buccale et sans contact tuberculeux, présentent des réactions positives à la tuberculine. Cette allergie apparaît en général avant l'âge de trois mois, la sensibilité à la tuberculine reste fixe jusqu'à 5 ans.

L'intradermo-réaction avec des doses croissantes de tuberculine est donc plus sensible que la cuti-réaction et permet de mettre en évidence une proportion de sujets vaccinés réagissant à la tuberculine beaucoup plus élevée qu'on le pensait.

Les réactions à la tuberculine montrent donc d'une façon incontestable que l'absorption du B. C. G. par la voie intestinale se produit. Elle est également prouvée par l'étude des variations leucocytaires ou l'étude histologique des organes des sujets vaccinés.

Chez les enfants vaccinés au B. C. G. par la voie buccale, PITTALUCA et GARCIA ont constaté une réaction générale sanguine caractérisée par une monocytose précoce, s'élevant à 15 % en moyenne, accompagnée ou plus souvent suivie par une lymphocytose prolongée et par une diminution correspondante des granulocytes neutrophiles avec légère déviation à gauche du nombre des lobulations nucléaires de ces derniers (ARNETH).

Ces altérations leucocytaires témoignent de l'activité défensive de l'organisme vacciné; elles démontrent que cette activité grâce à laquelle s'établit l'état de prémunition, s'exerce par les mêmes moyens et suivant le même type de réaction tissulaire et hématique que dans l'infection primitive, mais d'une façon plus rapide. Pour PITTALUCA et GARCIA, elles attestent la réalité de l'absorption du B. C. G. par le tractus intestinal et par conséquent l'existence de la prémunition.

L'étude histo-pathologique des organes des animaux et des enfants vaccinés par la voie buccale permet d'arriver aux mêmes conclusions.

A l'autopsie des cobayes vaccinés par voie buccale du 2^e au 5^e jour après la naissance et sacrifiés à différentes époques, JENSEN, MORCH et ORSKOV ont observé des nodules de cellules épithélioïdes et des groupements de fibroblastes dans le foie et les poumons. Vers le 6^e à 7^e mois, ces lésions subissent la transformation fibreuse.

Ce processus histo-pathologique défensif a pu être observé chez les enfants vaccinés par la voie buccale par CIUCA, FRANCKE et VITNER ROSENTHAL qui ont trouvé dans le foie et les ganglions mésentériques de ces derniers des lésions caractérisées par une prolifération intense des éléments cellulaires du système réticulo-endothélial (réticulocytes en général, macrophages et fibroblastes) et par une infiltration moins constante des granulocytes.

Une autre preuve de la réalité de l'absorption du B. C. G. par le tractus intestinal a été donné par SAYÉ.

Son étude radiologique des enfants vaccinés lui a révélé des images qui ne peuvent être attribuées qu'aux lésions bénignes déterminées par le bacille bilié.

On peut donc conclure de tous ces faits que l'administration par voie buccale du B. C. G. est un procédé parfaitement utilisable puisque les bacilles-vaccin sont absorbés.

Relations qui existent entre l'allergie et l'immunité. — Pour la plupart des auteurs allemands, comme pour PIRQUET et NOBEL, il n'y a pas d'immunité s'il n'y a pas eu sensibilisation de l'organisme à la tuberculine.

Il est facile de démontrer par des observations cliniques et expérimentales que la résistance aux réinfections tuberculeuses n'implique pas nécessairement l'existence de l'allergie.

Certains praticiens ont noté que des cuti-réactions, faites en série chez les individus en milieu contaminé, restent négatives. Malgré cette absence de sensibilité à la tuberculine, ces sujets paraissent échapper à l'infection.

WEILL-HALLÉ et TURPIN de même que BUSCHMANN, en Allemagne, ont observé que la proportion des enfants vaccinés au B. C. G., réagissant à la tuberculine, est beaucoup plus élevée en milieu contaminé qu'en milieu sain. On peut y voir la preuve que, chez les enfants exposés à un contact infectant, la résistance à l'infection virulente existe, grâce à la vaccination préventive, même dans les cas où l'allergie n'avait pas encore apparu.

Chez les bovidés, CALMETTE et GUÉRIN ont inoculé une dose de 20 milligr. de B. C. G. dans les veines de huit jeunes bovins et une dose de 50 milligr. sous la peau de huit autres bovins. Ces animaux avaient été préalablement éprouvés à la tuberculine et ne réagissaient pas. Ils ont été de nouveau soumis à l'épreuve tuberculique au bout de deux mois et de six mois après la vaccination.

CALMETTE et GUÉRIN ont constaté qu'après deux mois, quatre bovins seulement sur les huit du lot inoculé dans les veines étaient devenus allergiques et qu'aucun ne l'était plus au sixième mois tandis que les huit animaux du lot inoculé sous la peau étaient allergiques au deuxième mois et l'étaient encore après six mois.

Au douzième mois, un seul réagissait positivement à l'intradermo-réaction. Malgré cela, tous ces animaux, éprouvés quinze à dix-huit mois après leur vaccination par une dose de bacilles tuberculeux virulents mortelle en cinq à six semaines pour les témoins, ont résisté.

On sait d'autre part que les bacilles tuberculeux morts ainsi que les bacilles paratuberculeux sensibilisent à la tuberculine les animaux auxquels ils sont inoculés sans leur conférer aucune immunité.

L'immunité et l'hypersensibilité tuberculique sont donc, comme l'ont montré BOQUET et NÈGRE, deux états distincts et indépendants des organismes infectés par le bacille de Koch.

Cependant, il est évident que l'allergie se montrera d'autant plus précoce et plus marquée, que les bacilles-vaccin auront été absorbés et retenus en plus grande quantité. Comme la résistance conférée à l'organisme dépend en grande partie de la quantité de bacilles qui y ont été introduits, on pourra interpréter une sensibilisation à la tuberculine apparaissant tôt et se manifestant forte en faveur d'une immunité solide et durable.

Aussi, les injections sous-cutanées de B. C. G. créant des réactions allergiques apparaissant plus tôt et persistant plus longtemps que dans l'absorption par voie buccale, CALMETTE et GUÉRIN ont envisagé l'emploi des injections sous-cutanées pour la prémunition des sujets qui ont dépassé l'âge de la vaccination par voie buccale.

Essais de vaccination préventive par inoculation sous-cutanée de B. C. G. — Les résultats favorables, obtenus dans la vaccination des cobayes et des bovidés par la voie sous-cutanée, permettaient de penser qu'il serait possible d'utiliser cette méthode pour la prémunition des sujets de tous âges qui ne réagissent pas à la tuberculine et qui, par conséquent, ne sont pas infectés par des bacilles virulents.

La première expérience tentée dans ce sens a été faite depuis 1925 sur quelques centaines de jeunes soldats au Sénégal et à Madagascar.

On sait que les noirs, originaires de régions qui ont peu de contact avec les Européens, sont très sensibles à l'infection tuber-

culeuse. Mobilisés et transportés sur le continent européen, ils se comportent comme les organismes vierges de toute infection bacillaire et contractent rapidement des formes de tuberculose grave, semblables à celles qu'on observe chez les jeunes enfants.

Il était indiqué de chercher à les protéger par une inoculation sous-cutanée de B. C. G., l'intestin de l'adulte n'ayant plus qu'un pouvoir d'absorption réduit vis-à-vis des microbes.

La quantité de bacilles inoculés a été de 1/10 à 1/20 de milligr., dose aussi voisine que possible de celle qui ne détermine plus d'abcès froid au point inoculé. Jusqu'à présent, aucun cas de tuberculose n'a été observé chez les quatre cents Sénégalais et Malgaches qui ont été vaccinés.

En même temps, WEILL-HALLÉ, et TURPIN à Paris, J. PARISOT à Nancy, WALLGREEN en Suède, ont entrepris des expériences de vaccination d'enfants et d'adolescents de divers âges par injection sous-cutanée de doses variables de B. C. G.

WEILL-HALLÉ, chez le nourrisson de quelques semaines à quelques mois, a peu à peu réduit la dose injectée sous la peau de 1 milligr. à 1/4, puis 1/20, 1/50 et enfin 1/100 de milligr. de façon à diminuer la réaction locale.

A la suite de l'injection sous-cutanée des premières doses employées (1 milligr.), il observait toujours la production locale d'une nodosité sous-cutanée, véritable gomme tuberculeuse, qui, ultérieurement, s'évacuait sans déterminer aucune modification de l'état général et de la croissance. L'injection de doses minimales de B. C. G. (1/100 de milligr.) a des conséquences locales très réduites : légère infiltration sous-cutanée, nodule plus ou moins nettement constitué. Mais l'infiltration qui subsiste plusieurs semaines finit par se résoudre sans formation d'abcès, sans ouverture à la peau.

WEILL-HALLÉ pratique l'injection vaccinale au niveau du bord axillaire de la région scapulaire.

Lorsque l'enfant n'est pas en contact ou lorsqu'il a été séparé depuis plusieurs semaines du milieu contagieux, l'épreuve préalable pour s'assurer qu'il est indemne, consiste en une cuti-réaction tuberculique, deux au plus, réalisées à huit jours d'intervalle.

Lorsque l'enfant est en milieu bacillifère, WEILL-HALLÉ, après une première cuti-réaction négative, l'isole pendant un mois. Si une 2^e cuti-réaction pratiquée au bout de cette période est négative, l'enfant peut être vacciné.

WALLGREEN a vacciné, avec des doses variant entre 0,01 et 0,5 milligr., 25 enfants en milieu contagieux. Les enfants, qui ont reçu cette injection intra-dermique, sont gardés à l'hôpital à l'abri de toute contamination virulente jusqu'à l'apparition de l'allergie tuberculique qui se produit de la 3^e à la 8^e semaine après l'injection. Les enfants vaccinés ont pu être observés très complètement avec examens radiologiques répétés. Aucun d'eux n'a présenté de tuberculose clinique; aucun décès n'a été constaté.

PARISOT et SALEUR ont vacciné par voie hypodermique avec une dose unique de 0,01 milligr. : 269 enfants d'âges divers de 1 à 16 ans; 139 d'entre eux étaient en contact tuberculeux; 130 sans contact.

Deux réactions tuberculiques ont été effectuées préalablement chez les enfants qui ont été examinés cliniquement et radiologiquement.

Dans 28 cas seulement des réactions locales ont été observées, surtout au début où des doses de 1/4 de milligr. étaient utilisées. Dans 9 cas seulement (3 %), il y a eu ramollissement et ouverture extérieure; aucun accident général ne s'est produit, même chez les enfants en contact et chez ceux vaccinés antérieurement *per os*.

HEIMBECK a vacciné à l'hôpital Ullevål d'Oslo par injection sous-cutanée de 1/20 de milligr. de B. C. G. les élèves infirmières qui y font un stage dans les services de tuberculose.

Dans ce pays à population très clairsemée, beaucoup d'individus arrivent à l'âge adulte avec une cuti-réaction à la tuberculine négative. Il n'est donc pas étonnant que ces infirmières

dont beaucoup sont indemnes d'infection bacillaire se contaminent auprès des malades tuberculeux qu'elles soignent.

Sur les 457 élèves qui ont passé jusqu'à présent dans ces services, on a constaté 57 cas de maladies tuberculeuses se répartissant comme il suit :

Chez 216 infirmières à cuti-positive : 2 cas de tuberculose, soit : 0,9 %.

Chez 241 infirmières à cuti-négative : 55 cas de tuberculose, soit : 23 %.

Il était donc nettement démontré que les élèves à cuti-réaction positive ont une résistance très supérieure à celle des élèves à cuti-négative.

En 1927, 44 élèves à cuti-réaction négative ont accepté la vaccination; toutes sont restées indemnes.

12 élèves à cuti-réaction négative l'ont refusée; parmi elles, 5 cas d'infection tuberculeuse ont été constatés.

Il est donc permis de conclure de tous ces essais que la vaccination au B. C. G. par la voie sous-cutanée est inoffensive et efficace.

Elle servira surtout à la prémunition des sujets qui n'ont pas été vaccinés à leur naissance par voie buccale et aux revaccinations des enfants qui ont été vaccinés par la voie sous-cutanée et qui ne réagissent pas à la tuberculine.

Elle sera faite en injectant en une seule fois 1 ou 2 cm³ de B. C. G. - S. C., c'est-à-dire 1/100 pour les enfants ou 1/50 de milligramme pour les adultes de bacilles-vaccins.

Cette injection est tout aussi inoffensive que l'ingestion. Elle ne détermine aucune réaction fébrile, ni aucun malaise.

Mais avant de procéder à une vaccination ou à une revaccination par voie sous-cutanée, il est indispensable de soumettre le sujet à une épreuve, — ou mieux à deux épreuves à une semaine d'intervalle l'une de l'autre, — de cuti-réaction tuberculique (épreuve de PINQUET) ou d'intradermo-réaction à la tuberculine (épreuve de MANTOUX).

Si la réaction est positive, la vaccination ou la revaccination est inutile, car cette réaction tuberculique positive indique, soit que le sujet est encore imprégné par le B. C. G. qu'il a antérieurement reçu, soit qu'il a incidemment absorbé quelques bacilles virulents, lesquels restent d'ailleurs inoffensifs pour son organisme vacciné.

Par contre, la réaction négative indique que le sujet n'est plus protégé (ou ne le sera bientôt plus) par sa vaccination antérieure contre les infections virulentes. Il est donc indispensable de le revacciner le plus tôt possible.

Tout sujet vacciné par injection sous-cutanée avec le B. C. G. réagit en général à la tuberculine après environ deux mois. Les nouveau-nés vaccinés par voie buccale réagissent plus tardivement, mais presque constamment, à l'intradermo-tuberculation faite avec 1 goutte de tuberculine dosée à 1 p. 10.

Il est actuellement démontré que ceux qui ne réagissent pas ont quand même acquis l'immunité. Il est seulement possible, que chez eux, cette immunité persiste moins longtemps que chez ceux qui réagissent positivement.

Il n'y a aucun danger à soumettre périodiquement, tous les six mois par exemple, les enfants d'une même famille ou d'une même collectivité à l'épreuve de cuti-réaction tuberculique.

Cette pratique est au contraire très recommandable. Elle permet de saisir le moment où l'enfant va perdre l'immunité conférée par sa précédente vaccination, et de procéder à sa revaccination en temps utile.

Objection du retour possible à la virulence. — Certains expérimentateurs se sont demandés si le B. C. G., privé de sa virulence originelle, ne peut pas récupérer celle-ci par un séjour prolongé ou par passages successifs et rapprochés dans l'organisme d'un animal sensible.

CALMETTE et GUÉRIN ont écarté la première hypothèse en ce qui concerne les bovidés. Ils ont fait des réinoculations à des génisses des abcès produits chez ces animaux par l'inoculation

sous-cutanée de B. C. G. et contenant du bacille bilié qui avait séjourné ainsi un an dans leur organisme. Ces génisses sont restées indemnes. On peut donc en conclure que le B. C. G., d'origine bovine, ayant séjourné pendant un an dans l'organisme de l'animal le plus sensible et réinoculé à un animal de même espèce, n'a pas récupéré sa virulence.

CALMETTE et ses collaborateurs ont d'autre part réinoculé à des cobayes, sous la peau ou dans le péritoine, soit les nodules épiloïques qui se forment après injection intrapéritonéale de B. C. G. au cobaye, soit les poumons des lapins ayant subi une inoculation intra-veineuse de B. C. G. et contenant les petites lésions folliculaires décrites par COULAUD.

Dans aucun cas, les cobayes ainsi inoculés ne sont devenus tuberculeux.

Les mêmes expériences ont été faites par R. KRAUS et GERLACH à Vienne, BRUNO LANGE à Berlin, STANLEY GRIFFITH à Cambridge, WILLIAM PARK à New-York, ALDERSHOFF à Utrecht, A. ASCOLI à Milan, KIRCHNER à Hambourg, TZEKHOVITZER et la commission ukrainienne de Karkhoff.

TZEKHOVITZER a essayé de rendre au B. C. G. sa virulence en l'inoculant soit à des singes ou à des cobayes intoxiqués par de faibles doses de toxine diphtérique ou par un régime alimentaire avitaminé ou par des doses croissantes de tuberculine, soit à des animaux préalablement infectés par d'autres germes tels que le streptocoque, soit par passages successifs d'animal à animal.

Aucun de ces auteurs n'a réussi à faire récupérer au B. C. G. sa virulence.

Seuls NOBEL, CHIARI et SOLÉ en Autriche et S. A. PÉTROFF du laboratoire Trudeau à Saranac Lake ont obtenu des résultats différents.

Les premiers inoculent du B. C. G. dans le péritoine de cobayes. Ceux-ci sont sacrifiés au bout d'un certain temps. Le pus des nodules qui se sont formés estensemencé. Ces auteurs reprennent le B. C. G. qui a poussé dans cette culture, le réinoculent dans le péritoine de nouveaux cobayes et obtiennent de nouveaux nodules.

Ils en concluent que les lésions péritonéales du cobaye sont transmissibles en série. Cette expérience n'aurait de signification que si les nodules des premiers cobayes avaient été réinoculés directement à de nouveaux animaux. En faisant une culture intermédiaire, NOBEL et ses collaborateurs recommencent indéfiniment la même expérience.

De son côté, PÉTROFF prétend avoir remonté la virulence du B. C. G. en l'inoculant par passages successifs dans le testicule du cobaye. Il dit avoir isolé de sa culture deux sortes de colonies, les unes à aspect rugueux ; R, non virulentes, les autres à aspect lisse ; S, qui se sont montrées virulentes pour le cobaye. Aucun expérimentateur n'a pu jusqu'à présent reproduire les expériences de PÉTROFF. Il est fort probable que la colonie S de PÉTROFF provient d'un bacille virulent introduit accidentellement dans sa culture. On est d'autant plus en droit de le penser qu'elle ne s'est pas montrée pathogène pour le lapin (s'il s'agissait de B. C. G. qui est d'origine bovine, il en aurait été autrement) et que NEUFELD, ayant reçu de PÉTROFF lui-même des colonies R et S de B. C. G. a constaté que ces dernières contenaient un bacille humain virulent.

Plus récemment HORMAECHE, SASSANO et MEDLAR, ainsi que DREYER ont annoncé qu'ils avaient pu rendre au B. C. G. sa virulence, le premier chez des cobayes infectés par un streptocoque pathogène, les seconds, en cultivant le B. C. G. dans du milieu de Sauton additionné de sérum frais de lapin, le troisième en cultivant le B. C. G. dans la profondeur du bouillon de veau peptoné et glycérolé.

Les expériences de contrôle entreprises dans le laboratoire de CALMETTE par BOQUET, SAENZ, de SANCTIS MONALDI n'ont permis dans aucun cas à ces auteurs d'obtenir les mêmes résultats.

Nous ne parlerons pas des malheureux accidents de Lübeck où il a été démontré par les experts nommés par le gouvernement al-

lemand que le vaccin préparé sur place et ayant servi à immuniser les enfants contaminés avait été souillé avec un bacille virulent.

Certains cliniciens ont émis l'hypothèse que, après plusieurs années, le B. C. G. demeuré longtemps à l'état de parasite inoffensif pourrait redevenir capable de créer des lésions tuberculeuses.

Ces craintes ne reposent sur aucune base expérimentale.

Nous savons en effet que les bacilles-vaccin sont éliminés peu à peu et disparaissent sans laisser de trace. A ce moment, l'immunité, que leur présence avait conférée à l'organisme dans lequel ils se trouvaient, s'évanouit à son tour.

Les autopsies des enfants vaccinés qui ont été faites n'ont dans aucun cas révélé de lésions tuberculeuses. ZEYLAND et M^{me} ZEYLAND ont montré que leurs organes contenaient du B. C. G. et que celui-ci isolé par culture et réinoculé à des cobayes n'avait pas repris sa virulence.

Enfin les milliers de vaccinations qui ont été effectuées depuis 7 ans et qui établissent que la mortalité générale est plus faible chez les vaccinés que chez les non vaccinés prouvent bien que cette hypothèse ne repose sur aucun fondement.

Causes d'erreur qui peuvent intervenir dans l'interprétation des résultats. — Comme dans tous les procédés de vaccination, si efficaces soient-ils, quelques succès ont été enregistrés. Tous cependant ne doivent pas être mis au passif de la méthode.

L'expérimentation sur les animaux (cobayes, lapins, bovidés, singes) a montré que le délai nécessaire pour l'établissement de l'immunité est d'au moins 25 à 30 jours.

Lorsque les enfants vaccinés ne sont pas séparés pendant les premières semaines du contact infectant, ils peuvent se contaminer massivement avant que l'immunité conférée par la vaccination ait pu s'établir.

Il est donc recommandé, toutes les fois où on le pourra, d'éloigner le nouveau-né du milieu bacillifère jusqu'à ce que le B. C. G. ait produit son effet.

Il faut s'attendre aussi à ce que la prémunition ne se montre pas efficace chez les enfants, nés de mères tuberculeuses, qui ont pu s'infecter par transmission transplacentaire avant leur naissance.

Tous les cliniciens savent que la tuberculose congénitale est un fait excessivement rare. Cependant dans certains cas il a été établi par les travaux dont il a été parlé au chapitre VI que les éléments spéciaux du bacille de la tuberculose passant à travers les bougies poreuses peuvent franchir le filtre placentaire et contaminer l'enfant. L'expérimentation prouve que ces bacilles sont peu virulents et que, dans un très grand nombre de cas, ils doivent être éliminés par l'enfant. Dans des cas beaucoup plus rares (12 % d'après COUVELAIRE) ces enfants peuvent mourir avec des symptômes d'intoxication (syndrome de dénutrition progressive de COUVELAIRE; morts inexplicables de LÉON BERNARD et DEBRÉ). Ces morts, qui doivent être attribuées à la contamination de l'enfant par les éléments filtrables du bacille de Koch, ne doivent donc pas être mises au passif de la méthode.

En tous cas, les résultats obtenus par CALMETTE et ses collaborateurs établissent que, dans les rares cas où la transmission transplacentaire existe, la présence de ces bacilles ne nuit pas à la vaccination.

**

On peut donc espérer que l'immunisation des enfants nés par le vaccin B. C. G., aidée par les œuvres de placement familial, deviendra une arme puissante mise à la disposition de la lutte contre la tuberculose.

Comme l'a dit ROUX en commentant les résultats obtenus par CALMETTE :

« Que reprocher à pareille expérience ? Ne démontre-t-elle pas à l'évidence que l'administration du B. C. G. abaisse d'une façon inespérée la mortalité par tuberculose ce qui prouve son efficacité et qu'elle a en même temps diminué la mortalité générale « ce qui affirme son innocuité. »